Aus dem Neurologischen Ambulatorium
an der Medizinischen Poliklinik der Universität Basel
Dir.: Prof. Dr. R. BING

Klinischer Beitrag zur Frage von den Beziehungen zwischen akuter multipler Sklerose und Encephalomyelitis disseminata

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der hohen medizinischen Fakultät der Universität
BASEL

vorgelegt von
Edna Fleischmann
aus New York, U.S.A.

1940
BUCHDRUCKEREI G. HOFMAIER BASEL

Aus dem Neurologischen Ambulatorium
an der Medizinischen Poliklinik der Universität Basel
Dir.: Prof. Dr. R. BING

Klinischer Beitrag zur Frage von den Beziehungen zwischen akuter multipler Sklerose und Encephalomyelitis disseminata

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der hohen medizinischen Fakultät der Universität
BASEL

vorgelegt von
Edna Fleischmann
aus New York, U.S.A.

1940
BUCHDRUCKEREI G. HOFMAIER BASEL

Von der medizinischen Fakultät genehmigt
auf Antrag von Prof. Dr. Rob. Bing
Tag der Promotion: 19. März 1940

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

In Dankbarkeit meinen Eltern gewidmet

Als eine „rätselreiche Sphinx" bezeichnete BING im Jahre 1907 in seiner Habilitationsvorlesung die multiple Sklerose. Und noch 1932 schloss er seine Ausführungen vor dem IV. internationalen medizinischen Fortbildungskurs der Tomarkin Foundation in Mailand unter Hinweis auf die seither so zahlreich auf diesem Gebiet unternommenen Arbeiten mit den Sätzen: „Man müsste an den Erfolgen wissenschaftlicher Arbeit verzweifeln, wenn es in dem seither verflossenen Vierteljahrhundert emsiger Arbeit nicht gelungen wäre, dieser Sphinx manche Schleier zu entreissen; aber nach wie vor zeigt sie uns ein verschlossenes Antlitz, und ihre letzten Rätsel hat sie uns immer noch nicht preisgegeben." Die Frage von den Beziehungen zwischen akuter multipler Sklerose und Encephalomyelitis disseminata hängt aber in ihrer Beantwortung in erster Linie von der Auffassung über das Wesen der multiplen Sklerose vor allem auch in pathologisch-anatomischer und aetiologischer Beziehung ab. Es ist nicht leicht, in differentialdiagnostische Erwägungen einzutreten und zu Auffassungen Stellung zu nehmen, in denen sich die Ansichten autoritativer Persönlichkeiten teilweise heute noch schroff entgegenstehen. Um dieser Aufgabe eher gerecht werden zu können, sei darum zunächst ein kurzer historischer Rückblick gestattet.

Im berühmten CRUVEILHIER'schen Atlas finden sich vor jetzt etwa hundert Jahren (1835—1842) die ersten Angaben über die multiple Sklerose. 1858 stellte FRERICHS zusammen mit seinem Schüler VALENTINER acht für die Erkrankung typische Symptome auf, während in den Jahren 1857—1865 ROKITANSKI, RINDFLEISCH und ZENKER die Pathologie der neuen Erkrankung untersuchten und von LEYDEN 1863 eine zusammenfassende Darstellung des Krankheitsbildes gab. Skandierende Sprache, Nystagmus und Intentionstremor, die bekannte Trias, wurde 1868/69 von CHARCOT und seiner Schule (GÉRARD, VULPIAN, ORDENSTEIN) als für die klinische Symptomatologie der multiplen Sklerose entscheidend hervorgehoben. CHARCOT war es aber auch, dem in den Herden dieser Erkrankung zuerst das Erhaltenbleiben der Achsenzylinder und das Hervortreten der starken Gliawucherung auffiel. Die grundlegenden Untersuchungen über die Beteiligung des N. opticus an den Krankheitserscheinungen verdanken wir UTHOFF, und die frühe klinische Abgrenzung der multiplen Sklerose von verwandten Krankheitsbildern ist mit den Namen v. STRUEMPELL und OPPENHEIM verknüpft. Die Pathologie der Erkrankung wurde Gegenstand eingehender Untersuchungen von ANTON und WOHLWILL, RAECKE, SIEMERLING und G. OPPENHEIM. EDUARD MÜLLER unternahm im Jahre 1904 eine ausführliche zusammenfassende Darstellung des bis anhin erschienenen Materials.

War durch diese Arbeiten das pathologisch-anatomische und das klinische Bild der multiplen Sklerose wenigstens in ihren Grundzügen festgelegt und trotz aller Verschiedenheiten, wie sie später geschildert werden sollen, doch als nosologische Einheit schliesslich gesichert worden, so bestand seither vor allem das Bedürfnis nach einer Klärung der ätiologischen Momente; dies umso mehr, als in gewissen Gegenden, darunter auch der — jedenfalls deutschsprachigen — Schweiz die multiple Sklerose nach den luischen Affektionen die häufigste Erkrankung des Nervensystems darstellt. Einige Zahlen mögen dies in einem kurzen Exkurs erläutern, der auch darum nicht unwesentlich erscheint, weil sich auf diese Weise bereits gewisse Anhaltspunkte für die eine oder andere der ätiologisch in Betracht zu ziehenden Möglichkeiten bieten.

Sehr auffallend sind die geographischen und ethnologischen Unterschiede in der Morbidität der multiplen Sklerose. Während die Erkrankung (MIURA und PFISTER nach BING) in Ostasien äusserst selten sein soll, ist sie in bestimmten Gegenden der Vereinigten Staaten in den letzten Jahren erheblich angewachsen (vielleicht in Wahrheit eine nur auf diagnostische Fortschritte zurückzuführende Erscheinung) und ist auch in Europa überaus häufig. Wenn auch die Aetiologie des Leidens erst später besprochen werden soll, so kann doch jetzt schon darauf hingewiesen werden, dass sein Fortkommen in Nordeuropa wesentlich häufiger ist als in den Mittelmeerstaaten, und dass die multiple Sklerose gerade in jenen Gegenden Nordamerikas vorherrscht, in denen die Bevölkerung von einem besonders grossen Teil von Menschen nordeuropäischer Herkunft durchsetzt ist, nämlich Michigan, Minnesota und Wisconsin. Es erscheint nicht ausgeschlossen, dass dies Zusammenhänge sind, die auf eine gewisse endogene Disposition hindeuten. Dass umgekehrt die Erkrankung bei Juden zu den Seltenheiten gehört, dann aber fast immer in schwerer, schnell progredienter Form verläuft, könnte in ähnliche Richtung weisen. Farbige Menschen wiederum scheinen weniger empfänglich zu sein als Weisse.

Ueber die Bevorzugung bestimmter Altersklassen oder Gesellschaftsschichten, über sexuelle Dispositionen bestehen zahlreiche, in ihren Ergebnissen einander widersprechende Untersuchungen, über die F. H. LEWY und auch BING zusammenfassend berichten, letzterer unter dem Hinweis, dass all diese Angaben wegen der verschiedenartigen Methoden und des variierenden Umfanges des Untersuchungsmaterials schwer zu vergleichen sind. Als zuverlässige Quelle steht dem jene Enquête gegenüber, die vom eidgenössischen Gesundheitsamt und der schweizerischen neurologischen Gesellschaft vor einigen Jahren über die Verbreitung und die Bedingungen für das Vorkommen der multiplen Sklerose in der Schweiz durchgeführt wurde. Deren Ergebnisse geben darum ein besonders gut gezeichnetes Bild, weil sich die Erhebungen auf ein relativ kleines Land mit ausserordentlich starker Verbreitung der Krankheit beziehen. Es ergab sich für die Schweiz eine

Morbidität von 1 : 3000—4000. Ein zahlenmässiges Prävalieren der Erkrankungen beim weiblichen Geschlecht hatte schon CHARCOT festgestellt. Diese inzwischen vielfach in Zweifel gezogene Auffassung wurde durch die schweizerische Statistik erneut bestätigt. Während nämlich der Frauenüberschuss in der schweizerischen Bevölkerung 8 % beträgt, ergab sich eine grössere Häufigkeit der Erkrankung bei Frauen gegenüber dem männlichen Geschlecht um fast 33 %. Ferner bestätigte sich für die Schweiz jene am grossen gesamteuropäischen und nordamerikanischen Raum bereits aufgefallene geo- oder demographische Verschiedenheit in der Häufigkeit der Erkrankung, indem nämlich in der Nord- und Ostschweiz die Erkrankungen gegenüber der welschen Schweiz ganz bedeutend überwiegen. Entgegen einigen Angaben in der Literatur liess sich an Hand der schweizerischen Statistik kein Prävalieren einer bestimmten Berufsgruppe nachweisen. Im Gegenteil wurde der Eindruck gewonnen, dass man bei kritischer Prüfung dem Erwerbszweig eine disponierende Rolle absprechen muss. Hingegen trat eine Reihe von 13 familiären Erkrankungen bei den Erhebungen zutage, bei denen es sich 6 mal um Geschwister, 2 mal um einen Vater und seine Tochter, 1 mal um Mutter, Sohn und Tochter, 2 mal um Vettern handelte.

Diese Fälle von familiärer multipler Sklerose führen uns zur Frage der endogenen oder exogenen Aetiologie der Erkrankung. Die zur Klärung dieses Problems aufgewandte Arbeit „steht im umgekehrten Verhältnis zu den gewonnenen Ergebnissen" (F. H. LEWY). Wenn auch unser Wissen im Laufe der Jahre um manche wertvolle Erkenntnis bereichert worden ist, so erscheint doch trotz aller Mühe die Aetiologie der multiplen Sklerose auch heute noch in vielen Punkten ungeklärt.

Für die exogene Genese sind alle überhaupt bestehenden Möglichkeiten in Anspruch genommen worden. Die Frage des Traumas als Ursache für die Entstehung der Erkrankung ist vor allem für die ärztliche Begutachtung von Interesse gewesen. Es bestehen über diese Frage zahlreiche und umfangreiche Statistiken, ohne dass sich ein Trauma als verantwortlich hat beweisen lassen (im Gegensatz zu der früher ganz allgemein angenommenen Auffassung). Nach den Erfahrungen des Weltkrieges, wie sie unter anderen besonders von MARBURG in diesem Zusammenhang gewürdigt worden sind, wird der traumatischen Ursache heute nur noch die Rolle des „auslösenden Momentes" zugeschrieben und auch dies nur unter besonderen Bedingungen, deren Erläuterung nicht in den Rahmen dieser Arbeit fällt. Die von OPPENHEIM zunächst angenommene weitere Ursache der Schwermetallvergiftungen wird nach den experimentellen Untersuchungen von BONFIGLIO, LEWY und TIEFENBACH nicht mehr als haltbar betrachtet. Die Suche nach der Ursache der multiplen Sklerose, deren Klärung auch für die Frage nach den etwaigen Beziehungen zur Encephalomyelitis disseminata so wichtig ist, hat immer mit der langen

Latenzzeit zu kämpfen, die zwischen Eintritt der Ursache und Ausbruch der Erkrankung mitunter liegen kann. Auf diese Schwierigkeit hat besonders auch MARBURG hingewiesen.

Eine grosse Zahl von Infektionskrankheiten ist herangezogen worden, um als Ursache für die multiple Sklerose verantwortlich gemacht zu werden, die MARBURG in diesem Zusammenhang als Metaerkrankung bezeichnete. Die von BECHTEREW zunächst als Ursache angenommene Lues konnte bald ausgeschlossen werden, wenn auch die sicher nicht seltene Kombination zu Irrtümern Anlass geben konnte. Als Spirochaetose wurde die multiple Sklerose von einigen Autoren lange angesehen. STEINER und KUHN glaubten 1917 mit dem Ultramikroskop eine Spirochaete nachgewiesen zu haben, die sie später „Spirochaeta myelophthora" nannten, und die der WEIL'schen Spirille ähneln sollte. Bei Nachprüfungen anderer Autoren wurden die Resultate nicht bestätigt, und EDUARD MÜLLER wollte in dem Befund einen Nebenparasiten erblicken, der nicht der eigentliche Erreger ist. F. LÜTHY glaubt an eine Verwechslung mit Gliafasern und R. DÖRR hat die von STEINER ebenfalls unternommenen Ueberimpfungsversuche einer bakteriologisch-technischen Kritik unterzogen.

Typhus (P. MARIE), Masern (FINKELNBURG, MARBURG), Pocken und Cholera (CHARCOT), Diphtherie (HENSCHEN, SCHÖNFELD), Scharlach (KAHLER), Keuchhusten, Röteln, Gelenkrheumatismus, Gonorrhoe, Pneumonie, puerperale Infektion, Influenza u. a. sind als Ursache der multiplen Sklerose belastet worden, ohne dass sich ein sicherer Beweis hat erbringen lassen. Die Tuberkulose, zunächst nur in einem alten Fall der Literatur angeschuldigt, wurde später von FLASCHE und KRUMHOLZ auf Grund von Tuberkulinuntersuchungen wieder herangezogen, und in jüngerer Zeit glaubt AHRINGHAUS (nach BING), es könne sich bei der multiplen Sklerose um eine metatuberkulose Erkrankung handeln Die alte Annahme einer unspezifisch-infektiösen Genese erfuhr eine Wiederauferstehung durch die Veröffentlichung von PÄSSLER, der chronische Infektionsherde in der Mundhöhle annahm und diese Anschauung damit der modernen Lehre von den „Fokalinfektionen" anpasste.

Nach Würdigung der bis dahin erschienenen Arbeiten kam F. H. LEWY 1924 zu der Auffassung, es spreche doch vieles dafür, dass die multiple Sklerose eine übertragbare Krankheit sei, vielleicht durch einen Flagellaten hervorgerufen, dessen erstes Stadium der allgemeinen Infektion in der Jugend wir nicht kennen, und als dessen Spätzustand das Befallensein der nervösen Organe aufzufassen sei.

Der Vollständigkeit halber sei noch angedeutet, dass in jüngerer Zeit auch Autointoxikationen angeschuldigt worden sind. So fand BRICKNER im Blute Erkrankter eine beim Gesunden nicht nachgewiesene Lipase, die am Rückenmark der Ratte eine Myelinolyse zu bewirken scheint.

Die dem scharf entgegenstehende Theorie der endogenen Genese der multiplen Sklerose hat freilich bisher auch keinen schlüssigen Beweis liefern können. Der extreme Standpunkt STRÜMPELLS und seiner Schule, die in der multiplen Sklerose einen tumorartigen Prozess erblicken, dessen stärksten Grad das eigentliche Gliom darstellt, während die Gliawucherung der multiplen Sklerose die schwächste Abart dieser Gliosen sein soll, hat sich insbesondere auch auf Grund der Vergleiche im klinischen Bild und pathalogisch-anatomischen Befund nicht halten lassen. Bezüglich der gelegentlichen Inkongruenz zwischen Symptomatologie und autoptischem Befund sei nur auf einen von BING veröffentlichten Fall von Chorea minor hingewiesen; als die Patientin infolge einer Aspirationspneumonie ad exitum kam, wurden trotz eingehender mikroskopischer Untersuchungen von Seiten der Pathologen nirgends im Gehirn die Veränderungen gefunden, wie sie nach dem klinischen Bild im Anschluss an die Untersuchungen von BROADBENT und anderen zu erwarten gewesen wären. Es war also anzunehmen, dass eine toxisch-infektiöse Noxe vorlag, die sich bis zum Tode erst funktionell und noch nicht anatomisch auswirkte. Wenn man derartige Ergebnisse in kritischer Würdigung heranzieht, muss man doch von der Möglichkeit einer reinen Gliose absehen.

Die Frage der endogenen Genese hat besonders in jenen Jahren eine Rolle gespielt, in denen der Begriff „Multiple Sklerose" noch ein grosses Sammelbecken für eine Reihe nosologisch nicht zusammengehöriger Krankheiten bildete. Die Abtrennung der „Pseudosklerosen" ist vor allem auch das Verdienst WESTPHAL's, STRÜMPELL's und ALZHEIMER's; und nach deren Arbeiten hat sich die „Zahl der Erkrankungen, die für eine endogene Genese sprechen, weiter vermindert" (LEWY). Wenn diese Theorie eine mangelhafte Anlage des Zentralnervensystems, im weiteren Sinne wohl auch Störungen des Stoffwechsels annahm, die zu Vergiftungen des Körpers führten, eine Auffassung, der neben STRÜMPELL auch ED. MÜLLER anhing, so gibt es immer wieder eine Reihe von familiär auftretenden Fällen, die erneut in diese Richtung zu weisen scheinen. Andererseits veröffentlichte SCHOB 1913 zwei Fälle familiärer multipler Sklerose, bei denen er trotzdem zur Annahme einer exogenen Genese kam. Er wies schliesslich darauf hin, dass „auch familiäre Fälle und solche, bei denen neben sicher endogenen Erkrankungen multiple Sklerose besteht, ohne genaue anatomische Untersuchung nicht ohne weiteres als Beweis für die Theorie der endogenen Entstehung des Leidens herangezogen werden dürfen".

„Die Lehre vom endogenen, das heisst aus inneren Ursachen entstehenden und durch äussere Noxen höchstens ausgelösten oder in seiner Evolution beschleunigten pathologischen Vorgang ist aufs schwerste erschüttert, und die grosse Wahrscheinlichkeit spricht für einen chronisch-rezidivierenden, entzündlichen Prozess." Dies ist die 1932 von BING geäusserte Auffassung, die auch mit dem auf Grund histopathologischer

Untersuchungen gewonnenen Urteil von BIELSCHOWSKY und SPIELMEYER übereinstimmt. Wenn sich aber trotz der zahlreichen Arbeiten über die Aetiologie der multiplen Sklerose immer noch kein für alle Fälle zutreffendes unwidersprochenes Urteil hat finden lassen, so ist man doch geneigt, sich der Auffassung anzuschliessen, dass wohl eine Verquickung endogener und exogener Faktoren vorliegen dürfte. Die Forschungen der letzten Jahre haben ja die Zahl jener Erkrankungen, die sicher ihrem Wesen nach toxisch-infektiöser Natur sind, aber sich doch auf dem Boden gewisser Anlagemängel in diesem oder jenem Organsystem entwickeln, ständig wachsen lassen. Bei identischer Erkrankung von Angehörigen der gleichen Familie ist mitunter die Frage schwer zu entscheiden, ob die gemeinsame Disposition oder die gemeinsame Exposition zu belasten ist. Aber jene oben erwähnte schweizerische Enquête gibt einige familiäre Fälle an, in denen sicher der Dispositionsfaktor nicht zu verleugnen ist. Selbst wenn man eine sehr lange Latenzzeit von der Infektion bis zum Inerscheinungtreten der multiplen Sklerose annimmt, gibt es Fälle, bei denen die Homologie der Krankheitserscheinungen und die Homochronie des Krankheitsbeginns zu frappant sind. Für die Beurteilung heredodegenerativer Erkrankungen sind dies ja stets schwerwiegende Kriterien (BING, JENDRASSIK u. a.). Wenn z. B. zwei Brüder, der eine 9 Jahre älter als der andere, im gleichen Alter, also in einem zeitlichen Abstand von ebenfalls 9 Jahren an einer paraplegischen multiplen Sklerose mit einzelnen Kleinhirnsymptomen erkranken, oder wenn zwei andere Brüder — schon längst auseinandergekommen — der eine in Stuttgart, der andere in Aarau homochrom erkranken, wobei beidemal die Diagnose multiple Sklerose autoptisch sichergestellt wurde, so sind das doch Hinweise, an denen auch ein überzeugter Anhänger der infektiösen Theorie nicht vorbeigehen kann.

Es lassen sich zudem Untersuchungsergebnisse über das Zustandekommen anderer, unzweifelhaft infektiöser Erkrankungen des Zentralnervensystems heranziehen, wie z. B. heute feststeht, dass die Enzephalitis epidemica vorwiegend durch Psychopathie und Neuropathie prädisponierte Persönlichkeiten trifft. So kommen wir doch bezüglich der Aetiologie der multiplen Sklerose zu der Ueberzeugung, dass wir auch bei Annahme einer sicher infektiösen Genese der genotypischen Veranlagung eine nicht ganz unbedeutende Rolle zuweisen müssen. Auch die schon eingangs erwähnte verschiedene demographische Verbreitung der Krankheit, selbst innerhalb einer geographisch eng beieinander lebenden Bevölkerung, scheint uns in diese Richtung zu deuten. Weist doch in den Vereinigten Staaten die multiple Sklerose unter der Bevölkerung englischer und deutscher Abstammung gegenüber der sonstigen Bevölkerung die doppelte Morbidität auf.

In pathologisch anatomischer Beziehung hat F. H. LEWY den bei der multiplen Sklerose zu erhebenden Befund als ähnlich jenem bei Protozoenerkrankungen zu findenden Bild bezeichnet. Er hat zugleich

aber darauf hingewiesen, dass wir bei der multiplen Sklerose ebensowenig wie bei der Schlafkrankheit eine Vorstellung davon haben, wie der Erreger aus dem Blutgefäss in das Nervengewebe einwandert. Die einzelnen Befunde der multiplen Sklerose sind nicht für diese charakteristisch, sondern die Diagnose muss aus der Gesamtheit der Symptome gestellt werden. Die allgemein bekannten, als typisch angegebenen Herde diskontinuierlichen Markzerfalls sind nur ganz allgemein als Zeichen eines toxischen Prozesses zu werten, bei dem die Markscheiden als die empfindlichsten Teile am stärksten geschädigt werden und die Glia nicht zugrunde geht, sondern sich in einem Reizzustand befindet, auf den sie mit verstärkter Wucherung reagiert. Eine Schrumpfung wird dadurch vermieden, dass es zu einer Substitution des zerfallenen Parenchyms durch die Glia in gleichem Schritt kommt, in dem der Zerfall stattfindet. Ohne dass der herdförmige Markscheidenzerfall einen spezifischen Prozess darstellt, ist der Gesamtbefund doch charakteristisch, und in der Summe aller Einzelheiten nur bei der multiplen Sklerose zu finden.

Entgegen früheren Anschauungen zeigt sich, dass kein Abschnitt des Zentralnervensystems prinzipiell frei von Herden bleibt, obwohl die häufigste Lokalisation zweifellos das Rückenmark und der Nervus opticus, dann Oblongata und Mittelhirn, sowie der Thalamus sind. Im Gehirn sind die Bezirke um die Seitenventrikel und vor allem das Hinterhirn beteiligt. In den Grosshirnhemisphären werden die Plaques vorwiegend subcortikal gefunden, während im Rückenmark vorwiegend die Seitenstränge befallen sind. In ihrer Grösse wechseln die Herde von mikroskopischer Kleinheit zu recht beträchtlicher Grösse, indem sie einen grossen Teil des Markweiss eines Hinterlappens einnehmen können.

Wie SPIELMEYER und SCHOB gezeigt haben, ist im mikroskopischen Bild die Pia herdweise oder auch diffus mit Lymphozyten- und Plasmazellen infiltriert, während sie in älteren Herden bindegewebige Verdickungen zeigt. Die Gefässe, von denen die Infiltration ihren Ausgang nahm, sind dann hyalin entartet. Im allgemeinen ist eine Beziehung zwischen dem Sitz der Herde und der Piaveränderung nicht nachweisbar. Im wesentlichen sind der Markscheidenzerfall und die Glianarbe als sekundäre Degeneration aufzufassen. Von dieser unterscheiden sie sich aber doch wesentlich durch das unausgeglichene Gesamtbild, das sein Entstehen dem verschiedenen Entwicklungstempo in den einzelnen Herden verdankt. Ferner ist der Befund der multiplen Sklerose von dem der sekundären Degeneration dadurch abzugrenzen, dass bei jener die Achsenzylinder vorwiegend erhalten oder doch im allgemeinen viel weniger geschädigt werden, während andererseits die Gliareaktion im Vordergrund steht. Entgegen der früheren Annahme hat aber die Einführung der Silbermethode erkennen lassen, dass auch der Achsenzylinder nicht völlig von dem Prozess verschont ist. Im ganzen ist wohl der Fibrillenstrang umso stärker in Mitleidenschaft gezogen, je akuter der Prozess verläuft, und er wird dann unter Umstän-

den zugleich mit den zerfallenen Markscheiden abgeräumt. Daneben ist aber auch bei chronischem Verlauf der Erkrankung beobachtet worden, dass der Achsenzylinder zwar erhalten bleibt, aber an vielen Stellen bereits keine Silberimprägnation mehr annimmt.

Was die Veränderungen der Ganglienzellen angeht, so wird WOHLWILLS Anschauung, dass „die Vorgänge an den Ganglienzellen zum mindesten nicht sehr wesentlich für den eigentlichen Vorgang der multiplen Sklerose" seien, von F. H. LEWY in Zweifel gezogen, der es für durchaus möglich hält, dass die Ansiedlung des Erregers mindestens auch in den Ganglienzellen vorkomme. Es wird jedenfalls eine erhebliche Vermehrung der Gliakerne auch ausserhalb der grauen Substanz beschrieben.

Die Frage von der Beteilung der Gefässe ist nicht ohne Interesse auch für die ätiologische Forschung gewesen. Ob einzelne Gefässe den Mittel- oder Ausgangspunkt der Herde bilden können, ist noch unentschieden. In frischen Prozessen ist keine gröbere Beteiligung der Gefässe zu finden. Doch zeigen sich schon sehr bald Lymphozyten und auch Plasmazellen in grosser Menge. Es kommt zwar nicht zu einem wesentlichen Wuchern der Intima oder gar zu einem Gefässverschluss, aber es scheint doch, dass auch Endothelzellen bei dem Prozess leicht proliferieren können. Eine nicht so seltene ausgesprochen hyaline Entartung zeigt in älteren Herden die Beteiligung der Media an. Nach LEWY scheint der exsudative Prozess an den Gefässen weniger eine örtliche Folge des Abbauprozesses als eine dem degenerativen Vorgang in gewissem Sinne nur beigeordnete Allgemeinreaktion des Bindegewebes auf den Reiz darzustellen.

Vielfach ist das Problem ventiliert worden, ob es sich bei der multiplen Sklerose um einen degenerativen oder um einen entzündlichen Prozess handelt. LEWY glaubt, oft den Eindruck zweier ätiologisch eng zusammenhängender Prozesse zu haben, die aber pathologisch verschieden zum Ausdruck kommen. Erstens ein einfach degenerativer Prozess, der engere Beziehungen zum Erreger selbst hätte, und zweitens einen Prozess allgemein entzündlicher Natur, der vor allem an den Gefässen angreift und möglicherweise mehr auf den vom Erreger erzeugten Toxinen beruht. Sicher ist immerhin, dass wir alle Merkmale einer entzündlichen Erkrankung mit chronischem, zum Teil schubweisem Verlauf vor uns haben. Es finden sich alle Stadien vom eben beginnenden Zerfall über den Körnchenzellenherd (Abbau der Zerfallsprodukte) bis schliesslich zur zellarmen Glianarbe. Bezüglich der pathologischen Differentialdiagnose gegenüber anderen nichteitrigen entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems wird darauf hingewiesen, dass eine Abgrenzung von der Encephalitis bezw. Myelitis nicht am einzelnen noch nicht vernarbten Herde erfolgen kann. Auch hier lässt nur die Gesamtheit der Symptome eine Unterscheidung möglich erscheinen. Eine notwendige Voraussetzung dafür bleibt freilich die klare begriffliche

Scheidung. Wenn man unter dem Begriff Myelitis bezw. Encephalitis ganz allgemein die Folgen bakterieller oder toxischer Angriffe auf das ZNS betrachtet, so fällt in weiterem Sinne in der Tat auch die multiple Sklerose unter diese Definition. Während wir aber sonst bei derartigen Fällen eine vorwiegend aus mesodermalem Gewebe bestehende Narbe antreffen, geht im Gegensatz dazu bei der multiplen Sklerose gerade die Glia nicht zugrunde, sondern gerät im Gegenteil in einen Zustand reaktiver Wucherung. Diese bezieht sich aber stets nur auf die Narbenbildung und nicht auf eine „primäre Gliose", wie sie STRÜMPELL annehmen wollte. Daher schlägt LEWY den Ausdruck eines „hyperplastischen, gliösen Narbengewebes" vor.

Auch vom Parenchym sind vor allem die Markscheiden betroffen, während die übrigen Bestandteile nur eine geringe Veränderung aufweisen. Am schönsten zeigen diese Verhältnisse die chronisch abgelaufenen Prozesse, während bei den ganz akut verlaufenen Fällen, wie sie von LEWANDOWSKY und STADELMANN beschrieben sind, in sämtlichen Herden auch die Achsenzylinder fehlen können. Im ganzen lässt sich aber doch die multiple Sklerose in ihrem pathologischen Gesamtbefund scharf als eine Erkrankung sui generis von den übrigen entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems abgrenzen.

In gleicher Weise stellt die multiple Sklerose auch klinisch eine nosologische Einheit dar. Hier begegnet es uns ebenfalls, dass jedes Einzelsymptom auch bei anderen Erkrankungen vorkommen kann, und dass nur die Würdigung der Gesamtheit der Symptome die klinische Diagnose sicherstellen lässt. Haben wir bei der Besprechung der Pathologie der Erkrankung gesehen, wie die verschiedenen Teile des Gehirns und des Rückenmarks in wechselvoller Weise befallen sind, so sehen wir auch die klinische Manifestation des Leidens unter den verschiedensten Bilder verlaufen. CHARCOT'S Trias, der Intentionstremor, der Nystagmus und die skandierende Sprache, die lange Zeit als ein unerlässliches Erfordernis für die Stellung der Diagnose galten, geben dem Praktiker auch heute noch wesentliche Anhaltspunkte, haben aber für den Kliniker doch ihre ganz überragende Bedeutung mehr oder weniger eingebüsst. Bald haben wir den Eindruck einer spastischen Spinalparalyse, Tabes, amyotrophischen Lateralsklerose, Syringonyelie, Poliomyelitis, oder einer Hemiplegie, Diplegie, Pseudobulbärparalyse, eines apoplektiformen oder epileptiformen Anfalls, mitunter gar das Bild eines Hirn- oder Rückenmarktumors vor uns. Gerade aber die Vielheit der Symtome, der Wechsel von Remissionen und Rezidiven, die variierende Kombination und das örtliche Auseinanderliegen der verschiedenen Lokalisationen im Zentralnervensystem erregen den Verdacht auf multiple Sklerose. Ohne der bunten Vielheit der Symptomenkomplexe allzuviel Zwang anzutun, kann man OPPENHEIMS Einteilung zugrunde legen, der eine spinale und eine cerebrale Form einander gegenüberstellt. Als Untertypen der ersteren unterscheidet er eine cervicale, dorsale und lumbosacrale Form, während er die cerebrale Form der Erkrankung

in corticale, hemiplegische, pseudobulbäre, pontine und bulbäre, cerebellare und oculäre unterteilt.

Der an Häufigkeit bei weitem überwiegende chronische Verlauf der multiplen Sklerose lässt die Diagnose meist eindeutig stellen. Demgegenüber ist die akute Form selten, sofern man nicht gerade die akute disseminierte Encephalomyelitis mit Oppenheim der multiplen Sklerose zurechnen will. Nach den obigen Ausführungen von der Aetiologie und dem Wesen der multiplen Sklerose ausgehend müssen wir uns aber im Gegensatz dazu der von F. H. LEWY geäusserten und heute von der Mehrzahl der Autoren vertretenen Auffassung anschliessen, dass alle Verlaufsformen der multiplen Sklerose, also auch die akute Sclerosis multiplex, eine Einheit bilden, und dass nicht etwa diese Form irgendwelche Eigenheiten besitze, die sie in nähere Beziehung zur Encephalomyelitis disseminata brächte.

Die Frage von der Beziehung zwischen der akuten multiplen Sklerose und der Encephalomyelitis disseminata ist von grundsätzlicher Bedeutung für das Problem der nosologischen Stellung der multiplen Sklerose und ihrer Beziehung zu andern entzündlichen Prozessen des Gehirns und Rückenmarks. Um in ihre Erörterung eintreten zu können, musste zunächst der Stand der Untersuchungen über die Aetiologie der multiplen Sklerose und über ihr pathologisch anatomisches Substrat einer Darstellung unterzogen werden. So sind es denn auch die pathologisch anatomischen Untersuchungen, die F. H. LEWY zu einer Ablehnung der von JAKOB vertretenen Auffassung gelangen lassen, als ob es nur eine Frage der Intensität des Entzündungsprozesses sei, ob eine multiple Sklerose oder eine Encephalomyelitis zustandekäme. Wenn es, wie oben bereits angedeutet wurde, eine Frage der Definition ist, ob man rein anatomisch-pathologisch die multiple Sklerose als entzündlichen Prozess des Zentralnervensystems den Myelitiden zurechnet, so hat doch der Ausspruch von BORST und MAAS, dass „eine akute Myelitis den Boden für eine multiple Sklerose abgeben könnte", lange Zeit eine Begriffsverwirrung angerichtet. Demgegenüber betont schon OPPENHEIM, dessen Worte auch heute noch Gültigkeit haben: „Es besteht keine Möglichkeit, von dem Uebergang einer andersartigen, disseminierten Encephalomyelitis in multiple Sklerose zu sprechen. Ein Uebergang von dem einen Krankheitszustand in den andern erscheint undenkbar".

Ist durch jene anatomisch-pathologischen Untersuchungen einmal die prinzipielle Frage entschieden, dann erhellt unzweifelhaft, dass sicher ein grosser Teil der sogenannten akuten multiplen Sklerose in Wahrheit Encephalomyelitiden waren. Die Frage war besonders akut, als nach dem Weltkrieg die Zahl von Erkrankungen des Zentralnervensystems anstieg, deren Einordnung in das bestehende Schema auf Schwierigkeiten stiess, die sich aber immerhin von der Encephalitis epidemica und der Poliomyelitis gut abgrenzen liessen. Von PETTE wurde 1926 die Ansicht geäussert, dass es sich um keine neue Krank-

heit handle, sondern dass es ein Symptomenkomplex sei, der der multiplen Sklerose nahestehe, vielleicht in Bezug auf auslösendes Agens oder Virus mit ihr gruppenverwandt sei, eine Ansicht, die von WOHLWILL bald bezweifelt wurde.

Ohne Zweifel entstehen jedenfalls erhebliche diagnostische Schwierigkeiten bei jenen Erkrankungen, wie sie von einer Reihe von Autoren geschildert sind (APPELBAUM, WOHLWILL, PETTE und andere), bei denen sich im Anschluss an eine akute Infektion disseminierte Myeloencephalitiden einstellen, die in Symptomatologie und Verlauf grosse Aehnlichkeiten mit der multiplen Sklerose aufweisen. Experimentell haben sich durch Schädigungen mit Kohlenoxyd, Tetanustoxin, sogar durch Embolisierung mittels Lebertranemulsion an Tieren Prozesse hervorrufen lassen, die durch eine herdförmige Demyelinisation, reaktive Gliose und perivaskuläre Infiltrationen gekennzeichnet waren. Von BING sind jene Charakteristika dieser Erkrankungsform aufgestellt worden, die die Differentialdiagnose erleichtern können. Anhaltspunkte für ausgedehntere entzündliche Prozesse im Hirnstamm gibt uns die Vergesellschaftung mit einzelnen Herdsymptomen, die nach ihm ein wesentliches Merkmal ist (etwa eine Hemiplegia alterna mit Facialislähmung auf der einen Seite und mit Lähmung der Extremitäten auf der andern Seite). Auch die Temperaturerhöhungen sind zu berücksichtigen, wenngleich ihnen BING keine ausschlaggebende Rolle zuspricht. Während nämlich im allgemeinen Temperaturerhöhungen bei der multiplen Sklerose vermisst werden (abgesehen von den apoplektischen Formen und anderen, bei denen es sich um cerebrales Fieber handelt), konnte BING durch regelmässige Temperaturmessungen doch eine subfebrile Steigerung in vielen Fällen von chronischer multipler Sklerose nachweisen, ja sogar erhebliches, wenn auch kurz dauerndes Fieber liess sich in vielen Fällen feststellen. Dies liess sich insbesondere beim Einsetzen von Exacerbationen beobachten. Als differentialdiagnostisches Merkmal sei schliesslich hervorgehoben, dass die retrobulbäre Opticusneuritis bei der disseminierten Encephalomyelitis, wie REDLICH zeigen konnte, meist vermisst wird, dass es hingegen bei ihr relativ häufig zum BROWN-SÉQUARD'schen Syndrom kommt. BING hat die grösste Zurückhaltung und Vorsicht bei der Stellung der Diagnose einer akuten multiplen Sklerose anempfohlen, da viele derartiger Diagnosen sich später als disseminierte Encephalomyelitiden erwiesen haben. Der akuten multiplen Sklerose sehr ähnliche Krankheitsbilder haben immer wieder zu Verwechslungen Anlass gegeben. Wie weit das geht, zeigt eine Veröffentlichung von WALTHARD, nach der ein Fall für akute multiple Sklerose angesehen wurde, der bei der Sektion Blutungen ins Kleinhirn und in die Pons neben hochgradiger diffuser Verkalkung im Kleinhirnbezirk der Arteria cerebelli inferior aufwies. Nebenher sei erwähnt, dass, wie BING betont, auch andere seltene Krankheitsbilder, wie die sogenannte „akute Ataxie", mitunter irrtümlich als akute multiple Sklerose diagnostiziert werden. Jenes Krankheitsbild, das teils nach Infektionen, teils auch

offenbar idiopathisch auftritt, ist unter anderen auch von PICK verkannt worden. Man sieht dabei pyramidale und cerebrale Symptome auftreten, die nur schwer von denjenigen der multiplen Sklerose zu unterscheiden sind und in spastisch-ataktischem Gang, Reflexsteigerung, Fussklonus, Babinski, Koordinationsstörungen, Dysmetrie, Parästhesien, Sprachstörungen und anderm bestehen. Das ganze Syndrom heilt aber spätestens innerhalb einiger Monate völlig aus; und einer jener Autoren, die diese Krankheit beschrieben haben, GUILLAIN, hebt hervor, man habe noch nie derartige Patienten später an Sclerosis multiplex erkranken gesehen.

Zur eindeutigen klinischen Diagnose kann man häufig nur nach längerer Beobachtung kommen. Ausser jenen von BING angegebenen Kriterien, die für eine Encephalomyelitis sprechen, ist vor allem für die Differentialdiagnose nach einem vorausgegangenen Infekt zu suchen. Eine besondere Bedeutung scheint dabei unspezifischen Affektionen wie der Angina zuzukommen. Immerhin ist die Tatsache nicht zu verkennen, dass durch derlei Infekte auch ein Schub einer multiplen Sklerose scheinbar ausgelöst werden kann, indem bis dahin latente Symptome der Erkrankung nun erst manifest werden. Andrerseits hat LEWY darauf aufmerksam gemacht, dass chronisch rezidivierende Endocarditiden die geeignet sind, eine Encephalomyelitis hervorzurufen, mit jedesmaligem Aufflackern durch septische Embolien einen neuen „Schub" der nervösen Erkrankung herbeiführen können. Wenn dabei etwa die Endocarditis nicht nachgewiesen werden kann, kommt man angesichts der allein manifesten Erscheinungen von seiten des Zentralnervensystems leicht zu der Fehldiagnose einer multiplen Sklerose. Von diesen seltenen Fällen abgesehen, wird sich in der Regel bei längerer Beobachtung aus der Vielheit der Symptome, dem An- und Abschwellen der gesamten Krankheitserscheinungen doch auf eine multiple Sklerose schliessen lassen, während der deutlichere Charakter der akuten infektiösen Erkrankung andererseits auf eine Encephalomyelitis hinweisen wird.

Dass allerdings mitunter die Entscheidung trotz allem auf sehr erhebliche Schwierigkeiten stossen kann und nicht unwesentlichen Irrtümern ausgesetzt ist, soll an Hand eines hier in neurologischer Beobachtung gestandenen Falles illustriert werden:

Martha L., geb. 1879, unverheiratet, ohne Beruf.

Anamnese: Als Kind Lungenentzündung, später nie ernstlich krank gewesen, bis 1922.

Damals, also im Alter von 43 Jahren tritt plötzlich, ohne äussere Ursache eine schwere Sehstörung am rechten Auge auf; die Patientin will mit diesem Auge alles wie durch Nebel und Schneegestöber gesehen haben. Ein Augenarzt soll eine Netzhautentzündung festgestellt und mit subkonjunktivalen Kochsalzinjektionen behandelt haben. Binnen etwa 6 Wochen heilte diese Sehstörung aus.

Völliges Wohlbefinden bis 1930, in welchem Jahre die — nunmehr 51jährige — Patientin ohne irgendwelche Vorboten bewusstlos umfiel, stundenlang komatös blieb und **nach Rückkehr des Bewusstseins** tonisch-klonische Krämpfe zeigte, die sich im Verlauf eines Tages mehrmals wiederholten. Genaue in-

ternistische Untersuchung in einer Klinik konnte die Natur der Affektion damals nicht aufklären.

Wiederum fühlte sich die Dame völlig gesund, bis im November 1937 eine schwere Angina mit starker Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens auftrat, von der sie sich nur langsam erholte und seit der sie stets ein gewisses Unbehagen verspürt hat.

Ende August 1938: Zunehmende Schwäche in beiden Beinen. Die Patientin hat oft das Gefühl, als könnten sie ihre Knie nicht mehr tragen. Dabei wird das Gehen immer mühsamer und unsicherer. Es treten, besonders nachts, ziehende Schmerzen längs der Aussenseite des rechten Oberschenkels auf. Eine Kur in einem italienischen Fangobad bringt keine Besserung, im Gegenteil nehmen die Lokomotionsstörungen ständig zu, so dass das Gehen fast unmöglich wird. Nachts verbindet sich der oben erwähnte Schmerz im rechten Oberschenkel zeitweise mit dem Gefühl, als ob die ganze rechte Untergliedsmasse „ganz kalt und wie abgestorben" sei, und als ob am Unterschenkel sich das Fleisch vom Knochen löse. Dabei bleibt trotz Kältegefühl die Hauttemperatur normal.

Sonstige Beschwerden werden nicht namhaft gemacht, insbesondere keine Seh- und Sprachstörungen. Nach Angaben der Angehörigen ist bei der Patientin keine psychische Veränderung zu bemerken.

Status praesens im November 1938: Ordentlicher Allgemeinbefund. Innerer Organ-Befund ohne Besonderheiten Körpertemperatur normal bei erheblicher **Beschleunigung der Blutsenkungsgeschwindigkeit** (28 mm in der ersten Stunde). Das Blutbild zeigt normale Werte und keine pathologischen Zellformen. Wassermann und sonstige Luesreaktionen im Blutserum negativ. Lumbalpunktion nicht gestattet. Urinbefund in jeder Hinsicht normal.

Augenbefund: Pupillen mittelweit, auf Licht und Naheinstellung gut reagierend. Linker Fundus ohne krankhaften Befund; rechtsseits ist die Pupille normal, doch zeigt die Retina multiple verschieden grosse Pigmentflecken. Beidseits funktionieren die äusseren Augenmuskeln normal. Kein Nystagmus.

Sonstiger Hinnervenbefund ohne Besonderheiten.

Gangart ataktisch, besonders beim Gehen mit geschlossenen Augen, doch nicht von cerebellarem Charakter. Romberg stark positiv mit regelmässiger Falltendenz nach links. Beim Kniehakenversuch zeigt nur das rechte Bein stärkere Ataxie. Fingerspitzen, Fingernasenversuch werden korrekt ausgeführt. Keine Adiadochokinese.

An den **Oberextremitäten** sind Motilität und Sensibilität ungestört. Nur zeitweise lässt sich ein leichter Intentionstremor nachweisen. Die Sehnen- und Knochenreflexe sind von mittlerer Lebhaftigkeit, rechts gleich links. Keine Inversion des Radiusreflexes. Mayer'scher Grundgelenkreflex beidseits vorhanden. Muskeltonus normal.

An den **Beinen** sind alle Sehnen- und Knochenreflexe äusserst lebhaft, doch ohne Einwirkung von reflexogenen Zonen, konterlateralen Reflexen. Kein Fussklonus, dagegen leichter rechtsseitiger Patellarklonus. Vom äusseren Fussrand ist beidseits ein leichter Babinskireflex auslösbar. Beidseits paradoxer Fussgelenksreflex, nur links antagonistischer Anticusreflex. Sonst keine pathologischen Reflexe. Eine Hypertonie ist nicht vorhanden, im Gegenteil besteht an beiden Ober- und Unterschenkeln eine auffallende Schlaffheit der Muskulatur. In den Arealen L 4 und L 5, an der Aussenseite des rechten Ober- und Unterschenkels besteht eine erhebliche Hypästhesie für Berührungs-, eine sehr intensive Hypästhesie für Schmerz- und Temperaturreize. Tiefer Druck wird an der Aussenseite des rechten Oberschenkels als etwas schmerzhaft angegeben. Sonst ergibt die Sensibilitätsprüfung an den unteren Gliedmassen, mit Ausnahme einer völligen Aufhebung des Vibrationsgefühls an beiden Füssen, normale Resultate. Keine Druckdolenz der palpablen Nervenstämme.

Am **Rumpf** ist der neurologische Befund normal, bis auf das Fehlen der Bauchdeckenreflexe. Keine Blasen- und Mastdarmstörungen.

Seitheriger Verlauf: Auf Ruhekur, Prontosil, Arsylen, Strychnin, Benervaeinspritzungen hat sich der Zustand nur unwesentlich gebessert und scheint stationär geworden zu sein (Juli 1939).

Dieser Fall erscheint zunächst in seinem bisherigen Gesamtverlauf und in Bezug auf die Einzelsymptome auf eine multiple Sklerose hinzudeuten. Die vorausgegangene Augenerkrankung lenkt bereits in diese Richtung. Zunächst bilden ja die von OPPENHEIM als „vorpostenartige Erscheinungen" bezeichneten, anamnestisch oft weit zurückliegenden Episoden eine besondere Eigentümlichkeit dieser Erkrankung, für die schwer eine Parallele zu finden ist. Und sicher stehen Beschwerden von Seiten des Auges mit an erster Stelle unter den „prämonitorischen Erscheinungen". Darüberhinaus können die Augensymptome auf Jahre hinaus die einzige Lokalisation des Leidens bleiben, ohne dass dabei die Schwere einen Masstab für die Dauer bildet. Der Grad der Funktionsstörung steht häufig in keinem Verhältnis zum Hintergrundsbefund, ja es kann eine komplette Amaurose die Erkrankung einleiten, ohne dass ein wesentlicher Befund am Augenhintergrund zu erheben ist. Eine ungleiche periphere Gesichtsfeldeinschränkung ist mitunter zu beobachten, wenngleich ein zentrales Skotom — vor allem für blau und rot — weit häufiger ist. Nach dem Verschwinden der subjektiven Symptome gilt die temporale Abblassung der Papille als typisches Residuum. Das papillo-makuläre Bündel ist nach Marburg der häufigst geschädigte Teil des Sehnerven, obgleich der Prozess wenigstens im Beginn meist wesentlich darüberhinausgeht (Entwicklung eines zentralen Skotoms aus einer totalen Amaurose). Dies wird auf die im Verlauf des Nervus opticus wechselnde Lokalisation des Bündels zurückgeführt. Als Lokalisation der Sehnervenaffektion ist die am Tractus oder Chiasma, bei der ein hemianopisches Skotom zustande kommt, zu unterscheiden von der eigentlichen Neuritis retrobulbaris, die zwischen Chiasma und Bulbus lokalisiert und durch eine Papillitis und Stauungspapille gekennzeichnet ist. Von der echten Stauungspapille ist die der Neuritis retrobulbaris zu unterscheiden durch die geringere Gefässbeteiligung, rasche Atrophie und relativ geringe Sehstörung. Für die Augenaffektion der multiplen Sklerose ist, ebenso wie für die andern Lokalisationen dieser Erkrankung, der intermittierend-remittierende Verlauf charakteristisch. Wenn UTHOFF das Verdienst hat, als erster darauf aufmerksam gemacht zu haben, dass eine retrobulbäre Neuritis der Vorläufer einer späteren multiplen Sklerose sein kann, so ist seine Annahme von der relativen Seltenheit eines derartigen Zusammenhanges heute nicht mehr anerkannt. Schon die Untersuchungen von OPPENHEIM, EDUARD MÜLLER und anderen zeitigten ein ganz anderes Ergebnis und andere Autoren, wie VON HIPPEL und FLEISCHER glauben, ohne Bedenken bei einer retrobulbären Neuritis in jugendlichem Alter eine multiple Sklerose diagnostizieren zu können. Auch BING sieht die bei jugendlichen Individuen

mitunter gestellte Diagnose einer rheumatischen oder nikotinistischen Neuritis retrobulbaris als eine Verlegenheitsdiagnose an, die der weitere Verlauf des Falles nur zu oft an den Tag bringt. Dass man sich dabei für die Beobachtung auf einen kurzen Zeitraum beschränken kann, erschwert die Erkenntnis des Zusammenhanges. Freie Intervalle von 10 und mehr Jahren sind keine Seltenheit, und Voigt hat sogar einen solchen Fall beschrieben, bei dem die multiple Sklerose 24 Jahre nach der retrobulbären Neuritis manifest wurde.

Ganz anders erscheint die Augenerkrankung bei genauer Betrachtung unseres Falles: Eine schwere Sehstörung, die sich darin äussert, dass die Kranke alles wie durch einen Schleier sieht, die nach 6 Wochen ebenso ausheilt, wie sie vorher ohne äussere Ursache zustandegekommen ist, kann in der Tat auch einer multiplen Sklerose vorausgehen. Damals wurde ärztlicherseits eine Netzhauterkrankung festgestellt, die mit Kochsalzinjektionen subkonjunktival behandelt wurde. Der objektive Augenbefund im Jahre 1938 zeigte aber mittelweite Pupillen mit guter Reaktion auf Licht und Convergenz. Wir finden den linken Fundus ohne krankhaften Befund, während rechts die Pupille völlig normal ist und die Retina verschieden grosse dunkle Pigmentflecken aufweist. Die äusseren Augenmuskeln funktionieren normal und ein Nystagmus fehlt ebenfalls. Bei diesem Augenbefund müssen wir wohl doch zu dem Schluss kommen, dass es sich hier seinerzeit nicht um eine retrobulbäre Neuritis gehandelt haben kann, sondern um eine wirkliche Netzhauterkrankung anderer Aetiologie. Wenn BING als differentialdiagnostischen Anhaltspunkt weiterhin angegeben hat, dass häufig bei der multiplen Sklerose beide Augen zeitlich voneinander unabhängig erkrankten, so vermissen wir hier auch jegliche Affektion des linken Auges, sowohl anamnestisch als auch hinsichtlich des objektiven Augenbefundes. So können wir also in diesem Fall die 1922 in einem Alter von 43 Jahren bei der Patientin aufgetretenen Augensymptome hier als etwaige prämonitorische Erkrankung ausschliessen und feststellen, dass eine vorausgegangene Opticusneuritis fehlt.

Wenn bei der nunmehr 51 Jahre alten Kranken im Jahre 1930 ein apoplektiformer Anfall auftrat, bei dem sie ohne irgendwelche Vorboten plötzlich bewusstlos umfiel, stundenlang komatös blieb, und — was bemerkenswert ist — nach Rückkehr des Bewusstseins tonisch-klonische Krämpfe zeigte, die sich im Verlauf des Tages mehrmals wiederholten, so denkt man zunächst wohl auch hier an den akuten Schub einer multiplen Sklerose, obgleich damals genaue klinisch-internistische Untersuchung die Natur der Affektion nicht aufklären konnte. Ein plötzlicher Ausbruch, ein rasches Einsetzen und eine schleichende Entwicklung sind in der Tat weite Grenzen, in denen der Beginn der multiplen Sklerose variieren kann.

Müssen wir der 8 Jahre vorher aufgetretenen Augenerkrankung einen Zusammenhang mit den späteren Erscheinungen — wie ausgeführt — absprechen, so fällt es auch für diesen apoplektiformen Insult

schwer, einen Konnex mit einer multiplen Sklerose zu konstruieren, deren erster Schub also hier angenommen werden müsste. Ziehen wir jene, wiederholt erwähnte, schweizerische Enquete heran, so ergibt diese bezüglich des Erkrankungsalters folgende Zahlen: Maximal 0,4 % der Fälle traten vor dem 10. Lebensjahr auf (eine, wie BING betont, wahrscheinlich zu hoch gegriffene Zahl), im 2. Lebensjahrzehnt lagen 11,2 % der Erkrankungen, während zwischen 21 und 30 Jahren 34,1 % der Gesamtfälle angetroffen wurden. Mit 30,2 % war das 4. Jahrzent beteiligt, mit 15,4 % Personen zwischen 41 und 50 Jahren, und nur mit 6,8 % der Fälle war das 6. Lebensjahrzent betroffen, während Erkrankungen über einem Alter von 60 Jahren 1,5 % der Fälle stellten. Das 3. und 4. Dezennium ist mit einer Beteiligung von 64,4 % der Fälle also bei weitem das Prädilektionsalter für den Ausbruch der multiplen Sklerose. In diesem Punkt herrscht übrigens unter allen Autoren Uebereinstimmung, einige errechnen sogar einen stärkeren Vorsprung dieser Altersklasse. (Souques errechnet 77 %.) Nach diesen Zahlen wäre es also an sich schon eine Ausnahme, dass die m ltiple Sklerose in unserem Falle bei einer Kranken im Alter von über 50 Jahren mit dem ersten Schub zum Ausbruch gekommen sein sollte. Diese an sich schon grosse Unwahrscheinlichkeit wird durch den weiteren Verlauf fast zur Unmöglichkeit gesteigert. Denn es hat sich gezeigt, dass in jenen seltenen Fällen, da die multiple Sklerose in einem so relativ hohen Alter in apoplektischer Form zum Ausbruch kam, auch der weitere Verlauf ein exquisit schnell progredienter ist, während in unserem Falle sich bald wieder ein völliges Wohlbefinden einstellte. Wir können daher mit grosser Wahrscheinlichkeit auch für diesen Insult einen Zusammenhang mit der späteren Erkrankung ablehnen, obwohl zugegeben werden muss, dass ein solcher auf den ersten Blick scheinbar nicht ganz von der Hand zu weisen ist.

Für die differentialdiagnostischen Erwägungen gibt nun vollends aber der weitere Verlauf, beziehungsweise der nun folgende eigentliche Beginn der Erkrankung entscheidende Anhaltspunkte. Nach einer schweren Angina, die unter starker Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens ablief und von der sich die Kranke nur langsam erholte, bestand 1 Jahr lang stets ein gewisses Unbehagen. Dieses hält von der im November 1937 begonnenen Angina bis zu den Ende August 1938 auftretenden Beschwerden des Zentralnervensystems an und lässt so die Verbindung dieser mit dem vorausgegangenen Infekt deutlich hervortreten. Für die Diagnose dieser Erkrankung als Encephalomyelitis lässt sich das Fehlen jeder Seh- und Sprachstörung, das nur ganz zeitweise Auftreten eines leichten Intentionstremors heranziehen. Darüberhinaus vermissen wir hier eine wirklich multilokulär in Erscheinung tretende Affektion. Wir vermissen jede psychische Veränderung. Die Hirnnerven zeigen in ihrem Befund keine Besonderheiten. Die oberen Extremitäten zeigen keine Krankheitserscheinungen. Die ataktische Gangart ist nicht von cerebellarem Charakter, und alle Erscheinungen sind auf eine Erkrankung

des Lumbalmarks zurückzuführen. In den Beinen können wir keine Hypertonie finden, und im Gegensatz zu den bei multipler Sklerose zu erwartenden Spasmen finden wir eine auffallend schlaffe Muskulatur. Nicht zu übersehen ist auch die Berührungs-, Schmerz- und Temperaturhypästhesie in den von L 4 und L 5 versorgten Bezirken des rechten Ober- und Unterschenkels. Entscheidend schliesslich weist uns hier auf das stärkere Hervortreten eines infektiösen Prozesses die Beschleunigung der Blutsenkungsgeschwindigkeit von 28 mm in der ersten Stunde hin, während alle pathologischen Zellformen im Blutbild fehlen, das im übrigen ganz normale Werte zeigt.

Dass sich der Zustand seit einem Jahr nur unwesentlich verändert hat und offenbar stationär geworden ist, bestärkt uns noch in der angenommenen Diagnose.

Zusammenfassung:

Nach einem historischen Rückblick auf die Geschichte der multiplen Sklerose wurden die verschiedenen ätiologischen Faktoren einer kritischen Würdigung unterzogen. Weder die Anhänger der endogenen Genese, deren extremer Vertreter, STRÜMPELL, eine primäre tumorartige Wucherung des Gliagewebes annahm, haben ihre Anschauung beweisen können, noch können sich die Vertreter der heute allgemein angenommenen Ansicht von einer infektiösen Entstehung der multiplen Sklerose gewissen Einwänden und Erscheinungen verschliessen, die zum Beispiel aus einem gehäuften familiären Auftreten in gewissen Fällen sich erheben lassen. Die Schwierigkeit, in solchen Fällen die Frage zu entscheiden, ob eine gemeinsame Disposition oder Exposition verantwortlich zu machen ist, wird durch die mitunter lange Latenz bis zum Ausbruch der Krankheit erhöht. Im ganzen scheint nach dem heutigen Stand der Forschung die Annahme am wahrscheinlichsten, dass es sich bei der multiplen Sklerose um eine infektiöse Erkrankung, vielleicht auch eine sogenannte Metaerkrankung handelt, deren Entwicklung auf dem Boden einer gewissen Anlageschwäche begünstigt wird.

Eine zusammenfassende Darstellung des anatomisch-pathologischen Prozesses, wie er der multiplen Sklerose zugrundeliegt, lässt das Vorhandensein aller Merkmale einer entzündlichen Erkrankung erkennen, die chronisch, zum Teil schubweise, verläuft. Vom eben beginnenden Zerfall des Nervenparenchyms über den Körnchenzellenherd, der dem Abtransport des zugrunde gegangenen Gewebes entspricht, bis zur zellarmen Glianarbe lassen sich alle Stadien des Prozesses verfolgen.

Klinisch lässt die Mannigfaltigkeit in den Verlaufsformen der multiplen Sklerose besonders in jenen Fällen leicht diagnostische Irrtümer zu, die keinen exquisit chronischen, remittierend-intermittierenden Verlauf zeigen. Von prinzipieller Wichtigkeit in Anbetracht der nosologischen Stellung der multiplen Sklerose ist die Abgrenzung gegenüber der Myeloencephalitis disseminata. Diese Erkrankung hat sich experimentell durch Applikation von Tetanustoxin in kleinsten Mengen, durch Kohlenoxyd-

vergiftung oder gar durch Embolisierung mittels Lebertranemulsion hervorrufen lassen. Wenn O. MARBURG zu der Ueberzeugung gelangt ist, die „akute multiple Sklerose" biete bezüglich des Symptomenkomplexes und gewisser Eigenheiten des anatomischen Substrates soviele Analogien zu der typischen Sclerosis multiplex, dass die Zugehörigkeit zu der letzteren höchst wahrscheinlich sei, so musste dem anhand der experimentellen Ergebnisse widersprochen werden. Besonders jene experimentellen Erkrankungen, ebenso wie auch disseminierte Encephalmyelitiden, die beispielsweise im Gefolge von Infektionskrankheiten auftreten, sind von der multiplen Sklerose scharf zu trennen, und der Diagnose einer akuten multiplen Sklerose muss stets mit grosser Zurückhaltung begegnet werden. Die differentialdiagnostischen Schwierigkeiten, die dabei auftreten können, werden anhand eines Falles erläutert. In diesem gingen der eigentlichen Erkrankung Augenerscheinungen und ein apoplektiformer Anfall um Jahre voraus, die als nicht zu dem späteren Zustandsbild gehörig betrachtet werden mussten.

Eine Vergesellschaftung mit einzelnen Herdsymptomen, die auf grössere Entzündungsherde im Hirnstamm hinweisen, bis zu einem gewissen Grade Temperaturerhöhung (die aber nur mit Vorsicht zu verwerten sind), das Fehlen der Opticusneuritis, dagegen das relativ häufige Auftreten des BROWN-SÉQUARD'schen Syndroms, sind Charakteristika, die nach BING im Sinne einer Encephalomyelitis disseminata sprechen. Eine, mitunter nicht unerhebliche, Beschleunigung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit kann die Diagnose in gleicher Richtung lenken, nachdem der Zusammenhang der Erkrankung vonseiten des Zentralnervensystems mit einem vorausgegangenen, meist schwerer als gewöhnlich verlaufenen Infekt den Verdacht auf eine Encephalomyelitis disseminata erweckt hat.

Am Schlusse sei es mir gestattet, Herrn Prof. Dr. R. BING sowohl für die Ueberlassung des Themas als auch für die Förderung dieser Arbeit meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Literatur

Bing, R.: Lehrbuch der Nervenkrankheiten, 4. Auflage, 1932.

— Die multiple Sklerose einst und jetzt. Schw. Med. Wochenschrift, 62 (1932), Nr. 47, 48.

— Die unfallneurologische Bedeutung des prätraumatischen Gesundheitszustandes. Schw. Med. Wochenschrift, 1926, 51.

— Die Frühdiagnose der multiplen Sklerose. Schw. Med. Wochenschrift, 1927, 50.

— und Heinrich Rees: Die multiple Sklerose in der Nordwestschweiz. Schw. Med. Wochenschrift, 1926, 2.

Jolly, Ph.: Multiple Sklerose bei Kriegsteilnehmern. Münchn. Med. Wochenschrift, 1926, 52.

Lewy, F. H.: Die Bedeutung der Infektion für die Neurologie. Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde, 94, 95 (1926).

— Multiple Sklerose. In Kraus und Brugsch, Spezielle Pathologie und Therapie X_2, 95 (1924).

Marburg, Otto: Die sogenannte akute multiple Sklerose. 1906.

— Multiple Sklerose (Encephalomyelitis periaxialis scleroticans disseminata). In Handbuch der Neurologie von Bumke-Förster. Bd. XIII, 546.

— Retrobulbäre Neuritis optica und multiple Sklerose. Münchn. klin. Wochenschrift. 1920, 10, S. 209.

Minor, V.: Ein Fall von multipler Sklerose. Ref. Ztrlbl. Neurol. u. Psych. 29 (1922), 281.

Pässler, H.: Ueber Beziehungen von Erkrankungen des Nervensystems und unspezifischen chron. Infektionsherden. Dtsch. Ztschrft. f. Nervhlkd. 126, 5/6.

Pette, H.: Pathogenese der multiplen Sklerose. Ztschrft. f. Nervhlkd. 105 (1928), 76.

Schob: Zur pathologischen Anatomie der multiplen Sklerose. Ref. Neurol. Ztrlbl. 1913, 1547.

Weil, Arthur: A study of the etiology of multiple sclerosis. Journal of A. M. A. 1931, 97.

Wohlwill, Fr.: Ueber akute und chronische multiple Sklerose. Neurol. Ztrlbl. 1913.